



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :</b> <b>A23J 3/34, A23L 1/305, A23J 3/08, 3/10, A23K 1/18</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/22937</b> <b>(43) Date de publication internationale: 27 avril 2000 (27.04.00)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/EP99/07909 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 14 octobre 1999 (14.10.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98203452.2 16 octobre 1998 (16.10.98) EP <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. [CH/CH]; Case postale 353, CH-1800 Vevey (CH). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> BALLEVRE, Olivier [FR/CH]; Route de Cojonnex 16B, CH-1000 Lausanne 25 (CH). GARCIA-RODENAS, Clara, L. [CH/CH]; Résidence Le Frêne A, CH-1606 Forel (CH). REIFFERS-MAGNANI, Kristel [FR/CH]; Traménaz 20, CH-1814 La Tour-de-Peilz (CH). BEAUFRERE, Bernard [FR/FR]; 8, rue Aristide Briand, F-63400 Chamalières (FR). DANGIN, Martial [FR/FR]; Appartement 78, 5, rue Jan Soulacroup, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). COUZY, François [CH/CH]; Route de Courtaraye 3, CH-1073 Savigny (CH). <b>(74) Mandataire:</b> VUILLE, Roman; 55, avenue Nestlé, CH-1800 Vevey (CH).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BG, BR, CA, CN, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, TR, US, ZA, brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> PROTEIN MATERIAL FOR SLOW DIGESTION AND ITS USE <b>(54) Titre:</b> MATIÈRE PROTÉIQUE A DIGESTION RALENTIE ET SON UTILISATION <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use of a protein material whereof the digestion speed has been reduced for preparing a composition for enteral administration enabling to modulate the postprandial plasma amino acid level. The invention also concerns a composition for enteral administration to a mammal containing a protein material whereof the digestion speed has been reduced.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>L'invention a pour objet l'utilisation d'une matière protéique dont la vitesse de digestion a été diminuée pour la préparation d'une composition entérale permettant de moduler le taux plasmatique postprandial en acides aminés. L'invention a également pour objet une composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère contenant une matière protéique dont la vitesse de digestion a été ralentie.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

## **Matière protéique à digestion ralentie et son utilisation**

L'invention a pour objet l'utilisation d'une matière protéique dont la vitesse de digestion a été diminuée pour la préparation d'une composition permettant de moduler le taux plasmatique postprandial en acides aminés. L'invention a également pour objet une composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère contenant une matière protéique dont la vitesse de digestion a été ralentie.

### **État de la technique**

Du fait d'un besoin permanent en nutriments et de la nature périodique de l'alimentation chez l'Homme, l'organisme a du développer des processus de stockage des nutriments absorbés en excès pendant le repas et des mécanismes de mobilisation de ces réserves pendant la période de jeûne physiologique. L'alternance des périodes d'alimentation et de jeûne sont à l'origine de profondes modifications des différentes voies du métabolisme des nutriments.

Ces variations nycthémérales affectent la synthèse et la dégradation des protéines et par conséquent le bilan protéique. Ainsi, le bilan protéique négatif pendant la période de jeûne physiologique devient positif pendant la période postprandiale, phase d'assimilation des nutriments à partir du tube digestif. L'importance relative de chaque phase détermine alors l'évolution de la masse protéique corporelle. Il est donc essentiel de pouvoir améliorer le gain protéique postprandial afin d'optimiser l'évolution de la masse protéique.

L'ingestion de repas constitués de protéines provoque une augmentation du taux plasmatique en acides aminés. Cette élévation de la disponibilité en acides aminés est associée à un remaniement des différentes composantes du métabolisme protéique (dégradation protéique, synthèse protéique, oxydation des acides aminés). Récemment, Boirie et al (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 14930-14935, 1997) ont montré chez de jeunes volontaires sains, que le gain protéique

postprandial dépendait de la vitesse de digestion des protéines ingérées (délai entre l'ingestion et l'absorption des nutriments par l'organisme).

Certaines protéines à vitesse de digestion rapide comme les protéines du lactosérum peuvent présenter une valeur nutritive élevée, c'est à dire un apport adéquat et équilibré en acides aminés essentiels pour l'organisme humain, comme la valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, lysine, méthionine, tryptophane et thréonine. Toutefois, malgré ce bon équilibre en acides aminés, l'utilisation corporelle des acides aminés issus de ces protéines n'est pas optimum, puisqu'elles sont digérées trop rapidement.

On peut alors utiliser d'autres sources contenant des protéines ayant une vitesse de digestion naturellement plus lente, comme les caséines, par exemple, mais dont l'apport et l'équilibre en acides aminés ne sont pas optimaux.

La présente invention vise à assurer les besoins nutritifs de certaines catégories de personnes, au moyen de protéines, dont la vitesse de digestion est diminuée.

### Résumé de l'invention

L'invention concerne ainsi l'utilisation d'une matière protéique à digestion lente pour la préparation d'une composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère afin de moduler le taux plasmatique post-prandial en acides aminés, ladite matière protéique ayant été préalablement traitée de sorte à transformer les protéines à digestion rapide qu'elle contenait en protéines à digestion lente.

La matière protéique à digestion lente est une matière contenant des protéines gélifiées microparticulées associées avec des polysaccharides dans des conditions d'incompatibilité thermodynamique.

A ce jour, il n'a jamais été proposé de réduire la vitesse de digestion d'une protéine dans le but de moduler le taux plasmatique post-prandial en acides aminés afin :

- a) d'accroître le gain protéique post-prandial, et/ou
- b) d'éviter une surcharge métabolique de certains organes et/ou de certaines enzymes et/ou
- c) de limiter la prise alimentaire quotidienne grâce à un effet satiétogène de ces protéines et/ou
- d) de pallier à certains dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés et plus spécifiquement à des déficits enzymatiques.
- e) d'améliorer la régénération des tissus, notamment les processus de cicatrisation.

Ce traitement est particulièrement avantageux pour les protéines à haute valeur nutritionnelle et qui sont digérées trop rapidement, et ce de manière à optimiser le gain protéique.

L'invention a également pour objet une composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère, contenant une matière protéique à digestion lente ayant été préalablement traitée de sorte à transformer les protéines à digestion rapide qu'elle contenait en protéines à digestion lente.

Les compositions ainsi obtenues peuvent être particulièrement indiquées pour :

- minimiser les pertes de protéines corporelles chez les personnes âgées, les patients gravement malades ou les personnes suivant un régime basse calorie
- les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques
- les patients atteints de dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés comme par exemple l'hyperphenylalaninemia ou autres aminoacidopathies
- les patients traités à la L-DOPA
- les prématurés.

Elles peuvent également être destinées à la nutrition des animaux familiers, en particulier celle des sujets âgés, des jeunes en période de croissance et pour contrôler le poids corporel de certains sujets.

5

### **Description détaillée de l'invention**

Dans le cadre de la présente invention, une matière protéique à digestion lente est une matière qui, fournie sous forme de solution et digérée par des rats de 140-200g, conduit à une disparition de la moitié de l'azote ingéré présent dans le tube digestif en plus de 80 min.

10

On appelle protéine rapide des protéines qui, lorsqu'elles sont ingérées sous forme de solution par des rats de 140-200g, conduisent à une disparition de la moitié de l'azote ingéré présent dans le tube digestif en moins de 70 min.

15

Pour mettre en œuvre la présente invention, on utilise une matière protéique, c'est à dire toute matière comprenant des protéines, qu'elles soient d'origine animale, végétale ou microbienne, notamment des protéines de lait, d'oléagineux, de légumineuses, d'œuf ou de levures de bière, par exemple.

20

Les matières contenant des protéines ayant une valeur nutritive élevée, selon les apports recommandés, sont particulièrement indiquées dans le cadre de la présente invention. Ces protéines peuvent contenir une teneur équilibrée et élevée en chacun des acides aminés essentiels pour le corps, comme la lysine, le tryptophane, la leucine, l'isoleucine, la valine, la phénylalanine, la méthionine et la thréonine, par exemple.

25

De préférence, la matière contenant des protéines (non traitée) comprend des protéines à digestion rapide, comme par exemple les protéines de lactosérum.

30

La matière contenant des protéines est traitée de façon à ce que la vitesse de digestion desdites protéines soit ralentie. A cet effet, la matière contenant des protéines peut être mélangée à des polysaccharides et, dans des conditions d'incompatibilité thermodynamique, former des microparticules gélifiées par traitement thermique.

En effet, des biopolymères tels que les protéines et les polysaccharides, peuvent présenter une incompatibilité thermodynamique ; c'est à dire qu'en dessus d'une concentration seuil ils ne forment pas un mélange homogène et se séparent spontanément en deux phases. L'une est enrichie en protéines, l'autre est enrichie en polysaccharides. Au stade initial, la séparation des deux phases se fait par formation de gouttelettes microscopiques, qui peuvent être gélifiées ; dans le cas de gouttelettes protéiques, un traitement thermique permet souvent de former un gel. Ainsi la microparticulation protéique résulte d'une séparation de phase et d'une gélification simultanée d'un mélange aqueux de protéines et de polysaccharides (Syrbe, Ph.D Thesis, Techn. Univ. Munich, 1997).

Les polysaccharides selon la présente invention peuvent être notamment choisis parmi les alginates, la gomme xanthane, la gomme arabique, le guar, l'amidon, les maltodextrines et dextrines, les pectines, les kappa-carraghénanes, les iota-carraghénanes, les lambda-carraghénanes, la méthyl-cellulose et la carboxy-méthyl-cellulose, les dextrans sulphatés et/ou la gomme gellane.

Les concentrations en protéines et en polysaccharides dans le mélange peuvent être respectivement comprises entre 3 et 12% et entre 0,2 et 1%. Le rapport protéine/ polysaccharides pouvant varier ainsi de 3:1 à 24:1.

Les microparticules peuvent par exemple être préparées à partir d'un mélange d'une solution d'alginate et d'une solution de protéines sériques. La solution d'alginate est de préférence à 3% et pH 7 et la solution de protéines sériques à 15%, pH 6.6. Le mélange peut être alors chauffé à une température comprise entre 70 et 130°C pendant une durée de 1-60 minutes.

Les microparticules obtenues ont un diamètre de préférence compris entre 200 nm et 100 microns.

5 Les conditions de traitement de la matière contenant les protéines doivent être de préférence choisies de sorte à atteindre un niveau de ralentissement de la vitesse de digestion desdites protéines tel que lorsque la matière protéique traitée est administrée oralement sous forme de solution à des rats de 140-200g, elle conduit à une disparition de la moitié de l'azote ingéré présent dans le tube  
10 digestif en plus de 80 min, par exemple.

La matière protéique ainsi traitée peut être avantageusement utilisée pour la préparation d'une composition alimentaire ou pharmaceutique destinée à être administrée oralement à un mammifère afin

- 15 1. d'accroître le gain protéique post-prandial, et/ou  
2. d'éviter une surcharge métabolique de certains organes et/ou de certaines enzymes et/ou  
3. de limiter la prise alimentaire quotidienne grâce à un effet satiétogène de ces protéines et/ou  
20 4. de pallier à certains dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés et plus spécifiquement à des déficits enzymatiques et/ou  
5. d'améliorer l'efficacité des traitements par la L-DOPA  
6. d'améliorer la régénération des tissus, notamment les processus de cicatrisation.

25 La présente utilisation n'est cependant pas limitée à une matière protéique traitée comme décrit précédemment. En effet, d'autres traitements peuvent également induire une diminution de la vitesse de digestion d'une matière contenant des protéines. La présente utilisation vise donc aussi à utiliser toute  
30 matière protéique ayant été préalablement traitée de sorte à transformer les protéines à digestion rapide qu'elle contenait en protéines à digestion lente.



Ainsi, certaines modifications technologiques, comme la gélification thermique, le mélange de ces protéines avec des polysaccharides pouvant gélifier dans l'estomac, la formation de microparticules gélifiées, ainsi que l'apport préalable de casomorphines sous forme d'un hydrolysate de caséine peuvent rendre plus lente la vitesse de digestion de protéines.

On peut par exemple utiliser une des matières contenant des protéines précitée, combinée avec des polysaccharides anioniques.

La matière protéique à vitesse de digestion lente est susceptible d'améliorer ou de prévenir des problèmes liés à des états physiologiques ou physiopathologiques variés. En fait, les matières protéiques à vitesse de digestion lente peuvent agir selon 4 modalités principales, en optimisant le gain protéique postprandial, en évitant une surcharge de fonctionnement pour des organes clés ou pour certaines enzymes, en optimisant les traitements avec de la L-DOPA et en augmentant la sensation de satiété. Les conditions régissant l'utilisation de ces protéines dépendront notamment des catégories de personnes concernées.

Dans le cadre de l'optimisation du gain protéique post-prandial, les cas de dénutrition peuvent être traités. La dénutrition se présente fréquemment chez les sujets âgés ou lors de maladies qui comportent une déperdition importante des protéines corporelles - insuffisance rénale, brûlure sévère, traumatisme, stress chirurgical ou infectieux, inflammation, cancers ou SIDA. Cet état métabolique se traduit par un bilan azoté négatif qui est la conséquence d'une fonte des protéines corporelles et plus particulièrement musculaires. En effet, les protéines musculaires sont dégradées afin de fournir de l'énergie à l'organisme et de permettre la redistribution des acides aminés vers la synthèse de protéines spécifiques.

Dans les cas de dénutrition, l'ingestion de matière protéique à vitesse de digestion lente est susceptible de limiter cette perte protéique, en optimisant le gain protéique postprandial. Cette matière protéique devrait augmenter la rapidité

de la récupération physiologique, la résistance aux agressions, la qualité de vie et donc le pronostic vital.

L'anomalie rénale, au sens large du terme, est un exemple d'utilisation de la matière protéique à vitesse de digestion lente qui ne repose pas uniquement sur l'optimisation du gain protéique postprandial, bien qu'elle en soit une composante essentielle. En effet, lors d'anomalies rénales, les patients sont soumis à un régime hypoprotéique strict afin de diminuer la production de déchets azotés. Il est couramment admis qu'un tel régime a un effet favorable sur l'état général, la qualité de vie et même sur la fonction rénale. Cependant, ce régime alimentaire est très mal toléré par les malades. L'ingestion de matière protéique à vitesse de digestion lente contribue à :

- 1) diminuer la production d'azote qui doit être ultérieurement éliminé par les reins;
- 2) répartir cette production sur une durée beaucoup plus longue; et
- 3) augmenter l'action satiétogène de ce type de protéines pour assurer une meilleure tolérance du régime.

Les protéines à vitesse de digestion lente sont par conséquent particulièrement indiquées pour la nutrition des patients qui présentent des troubles rénaux.

De même, la matière protéique à vitesse de digestion lente peut être prescrites aux patients qui présentent des pathologies hépatiques. Après un repas composé de différents composés azotés (protéines, peptides, acides aminés), le foie va tenter de maintenir la concentration en acides aminés dans des limites physiologiques en dégradant une partie des acides aminés issus de l'alimentation. Une arrivée modérée des acides aminés alimentaires est susceptible de réduire la surcharge d'activité d'un organe qui présente des pathologies et par conséquent permettra d'éviter une surcharge de travail. En outre, la matière protéique à vitesse de digestion lente induit un meilleur gain protéique postprandial.

Lors de déficit en enzymes pancréatiques protéolytiques, l'ingestion de matière protéique à vitesse de digestion lente peut contribuer à l'amélioration du

processus de digestion. Ce bénéfice est assuré par la diminution de la quantité de substrat à hydrolyser par les enzymes protéolytiques du pancréas et donc par l'obtention d'un meilleur rapport enzyme/substrat. De plus, avec la matière protéique à vitesse de digestion lente il existe un meilleur gain protéique postprandial.

Dans les maladies où il existe des dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés et plus spécifiquement des déficits enzymatiques dans la voie de dégradation de ces acides aminés (phénylalaninémie et phenylcétonurie, hypertyrosinémie, histidinémie, homocystinurie, aminoacidopathies liées aux acides aminés branchés, par exemple), l'accumulation de ces acides aminés ou d'un de leur produit de dégradation génère des complications neurologiques et cliniques. Afin d'éviter cette accumulation, un traitement diététique est prescrit. Il consiste en un régime qui ne contient pas - ou en très faible quantité - l'acide aminé incriminé dans le développement de la maladie. Les produits spécifiques développés pour ces populations sont composés soit d'acides aminés libres, soit de protéines fortement hydrolysées. Cependant, ces mélanges ne possèdent pas un goût agréable. De plus, afin d'éviter les diarrhées consécutives à l'hyperosmolarité des produits, les consommateurs doivent ingérer les produits sous forme de petits repas. La matière protéique qui possède à la fois une vitesse de digestion lente et un faible contenu en l'acide aminé incriminé, permet d'améliorer le goût et donc la tolérance du régime, de limiter les risques de diarrhée, d'éviter les fluctuations plasmatiques en acides aminés, et de d'augmenter le gain protéique postprandial.

L'utilisation de matière protéique à vitesse de digestion lente peut aussi être envisagée pour des personnes qui ne présentent pas de dénutrition, comme les prématurés, les nouveau-nés, les enfants, les obèses et les personnes âgées, par exemple.

L'ingestion de matière protéique à vitesse de digestion lente, chez les prématurés, les nouveau-nés ou les enfants non dénutris, en assurant un meilleur

rendement d'utilisation des protéines alimentaires est susceptible de favoriser la croissance de l'organisme.

La matière protéique à vitesse de digestion ralentie, en diminuant la prise alimentaire par un mécanisme satiétogène peut être administrée aux personnes présentant des troubles de l'homéostasie pondérale (obésité) ou lors d'épisodes de boulimies. Elle peut limiter la diminution de la masse protéique consécutive au suivi d'un régime alimentaire hypocalorique. Ces deux effets conjugués permettent de diminuer leur masse grasse avec d'une part une plus grande facilité pour réduire leurs apports et d'autre part une meilleure conservation de leur masse protéique.

Chez les personnes âgées, par rapport aux sujets jeunes il existe une diminution de la masse protéique corporelle, diminution qui présente une incidence sur l'autonomie, la résistance aux agressions (maladies, stress divers) et la faculté de récupération à ces agressions. De plus le vieillissement est associé à une diminution de l'activité rénale. La matière protéique à vitesse de digestion lente en permettant donc une meilleure conservation de la masse protéique permet ainsi d'éviter les surcharges rénales.

La matière protéique à vitesse de digestion ralentie, en apportant les acides aminés d'une manière plus continue et régulière, permet de favoriser la synthèse de nouveaux matériaux tissulaires intervenant dans les processus de cicatrisation ou de régénération des tissus biologiques.

La matière protéique à vitesse de digestion ralentie peut être destinée à la nutrition des animaux familiers, en particulier celle des sujets âgés et des jeunes en période de croissance. Elle peut également être administrée à certains sujets de manière à contrôler leur poids corporel.

Les protéines contenues dans les compositions selon l'invention peuvent fournir de 5 à 100% de l'énergie totale, en particulier de 8 à 30% et de préférence de 10 à 20%. Dans le cas des compositions destinées à l'alimentation des animaux

de compagnie, la teneur en protéines peut atteindre 40% sur la base de l'extrait sec.

5 Ces compositions comprennent, de préférence, une source de glucides fournissant 0 à 70% de l'énergie totale. Les glucides, sont des nutriments importants pour rétablir le bilan énergétique. Tous les glucides peuvent être utilisés, notamment les maltodextrines, le saccharose, le lactose et le glucose, par exemple.

10 Les compositions peuvent comprendre une source en lipides fournissant jusqu'à 35% de l'énergie totale. Les huiles végétales sont recommandées, notamment provenant celles du soja, du palmier à huile, du cocotier, du tournesol, etc. Dans le cas des compositions destinées à l'alimentation des animaux de compagnie, la source de lipides peut fournir jusqu'à 60% de l'énergie totale.

15 La valeur énergétique de ces compositions peut être comprise entre 70 et 200 Kcal/ 100ml, par exemple.

20 Dans le cas des compositions destinées à la nutrition infantile, les protéines représentent de préférence 0,45 à 0,7 g/100 kJ, les carbohydrates de préférence 1,7-3,4 g/ 100 kJ et les lipides de préférence 0,8-1,5 g/ 100 kJ.

25 Les compositions selon la présente invention peuvent être préparées de toutes sortes de manières, les étapes de fabrication incluant généralement une dispersion des ingrédients dans de l'eau, une émulsification et une pasteurisation.

30 Les compositions peuvent être préparées sous forme de boissons ou de concentrés liquides ou semi-solides ou sous forme d'une poudre que l'on peut reconstituer dans de l'eau, par exemple. Elles peuvent également se présenter sous une forme solide telle que céréales, barres nutritionnelles par exemple.

Des minéraux, des vitamines, des sels, des émulsifiants ou des composés aromatiques peuvent aussi être ajoutés aux compositions, selon les besoins. Les vitamines et minéraux pouvant représenter de 25 à 250% des apports journaliers recommandés. Dans le cas de formules infantiles, on ajoute les quantités de vitamines et minéraux prescrites par la Directive Européenne.

La présente invention est décrite plus en détail ci-après à l'aide des exemples, donnés à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation. Les pourcentages sont donnés en poids sauf indication contraire. Ces exemples sont précédés d'une brève description des figures.

**Figure 1:** présente le pourcentage de protéines hydrolysées en fonction du temps pour la digestion *in vitro* de lactosérum natif, lactosérum natif + alginate et lactosérum microparticulé + alginate.

**Figure 2:** représente le pourcentage d'azote ingéré et demeurant dans le tube digestif (estomac + intestin grêle) en fonction du temps lors de la digestion *in vivo* de solutions de lactosérum natif, lactosérum natif + alginate ou lactosérum microparticulé + alginate.

**Figure 3 :** représente le pourcentage d'azote ingéré et demeurant dans le tube digestif (estomac + intestin grêle) en fonction du temps lors de la digestion *in vivo* de repas complets contenant des protéines de lactosérum natif (■) ou du lactosérum modifié + alginate (●).

**Figure 4:** représente les courbes de "faim", "envie de manger" et "distension de l'estomac" pour des repas à base de protéines de lactosérum natif (NW) et modifié (MW) en fonction du temps.

#### **Exemple 1 : Cinétique de digestion des solutions protéiques**

Les microparticules de lactosérum sont préparées à partir d'un mélange de solution d'alginate (Manucol DM, Kelco) à 3% à pH 7 et d'une solution de protéines sériques à 15% (Lacprodan DI-9223; Danmark Protein) dont le pH est de 6,6.

Les concentrations dans le mélange sont de 1% d'alginate et 10% de protéines. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 10 minutes et sera dilué deux fois pour obtenir une concentration finale en protéines de 5 %. Les microparticules ont un diamètre entre 500 nm et 5 microns.

L'hydrolyse enzymatique in vitro et in vivo des microparticules est comparée à celle d'une solution de protéines natives à 5% et à celle d'un mélange de protéines natives (5%) et d'alginate (0,5%).

La digestion enzymatique in vitro est effectuée d'après la méthode décrite par Savalle et al. (*J. Agric. Food Chem.*, 37, 1336, 1989) et adaptée de la manière suivante : les échantillons, contenant 250 mg de protéines, sont incubés à 37°C en présence de pepsine (1 mg) à pH 1.9 pendant 30 minutes. Le milieu est ensuite neutralisé à pH 7.5 avec de la soude et une digestion à la pancréatine pendant 5h30 est effectuée. Le degré d'hydrolyse est déterminé par la mesure des groupes aminés libres par la méthode au TNBS (Adler-Nissen, *J. Agric. Food Chem.*, 27, 1256, 1979). Avant l'incubation, les échantillons sont broyés par passage dans une seringue de 1 mm de diamètre afin de simuler in vitro les conditions de gavage qui sont employées in vivo chez le rat.

La cinétique d'hydrolyse in vitro est représentée sur la figure 1. Les résultats montrent que le lactosérum microparticulé est digéré plus lentement que le lactosérum natif contenant ou non de l'alginate, et ce plus particulièrement pendant les deux premières heures d'hydrolyse.

In vitro, le lactosérum natif n'est hydrolysé qu'à 30 % environ (la valeur 100 % de protéines non hydrolysées reportée sur le graphe correspond à la quantité de groupes NH<sub>2</sub> contenus dans le lactosérum, selon Adler-Nissen).

5 Pour l'étude de la digestion in vivo, 21 rats mâles Sprague-Dawley (Iffa-Credo, F-6210 L'Arbresle, France), pesant de 160 à 180 g sont répartis de manière aléatoire en 11 lots. Après une période d'acclimatation d'au moins 2 jours, les animaux sont placés dans des cages métaboliques (pour éviter la coprophagie) et soumis à un jeûne de 22 heures. Puis, les rats sont nourris par gavage d'une  
10 suspension de 5ml de protéine à tester à 5%.

Les rats sont anesthésiés à 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 minutes à partir du gavage. La cavité abdominale est ouverte et des échantillons de sang sont prélevés de la veine porte et de l'aorte dorsale. Les animaux sont ensuite sacrifiés ;  
15 l'estomac et le petit intestin sont séparés de la cavité abdominale. Les contenus gastrique et intestinal sont récupérés par lavage du contenu luminal avec une solution de NaCl à 0,9%.

Les échantillons de sang sont mélangés à de l'héparine et centrifugés. Les  
20 échantillons de plasma sont déprotéinés avec de l'acide sulfosalicylique à 3,6% (w/v, concentration finale) puis conservés à - 80°C jusqu'à l'analyse des acides aminés (amino acid analyser, System 6300-Beckman).

Les contenus gastro-intestinaux sont maintenus au froid et leur teneur en  
25 azote total est rapidement analysé.

Le pourcentage d'azote ingéré et demeurant dans le tube digestif (estomac +  
intestin grêle) en fonction du temps est représentée sur la figure 2.

30 Les résultats montrent qu'en solution, le lactosérum microparticulé est digéré moins vite que le lactosérum natif, et que cet effet est du à la modification et non à la présence d'alginate. La disparition de la moitié de l'azote ingéré du tube digestif



a lieu après 90 min pour le lactosérum microparticulé alors qu'elle a lieu après 45 minutes pour le lactosérum natif.

### **Exemple 2 : cinétique de digestion des protéines contenues dans des repas complets.**

On procède tel que décrit à l'exemple 1, à la différence que les rats sont gavés avec un repas complet de composition suivante (% en poids) : 5% de protéines de lactosérum natif ou microparticulé, 8% d'huile de soja, 0,1% d'émulsifiant, 17% de saccharose, 8% de maltodextrines et 61,9% d'eau.

Les résultats présentés dans la figure 3 indiquent qu'au sein d'un repas complet, la protéine dont la vitesse de digestion a été ralentie est plus lentement digérée que la protéine native. La disparition de la moitié de l'azote ingéré du tube digestif a lieu après 145 minutes pour le lactosérum microparticulé alors qu'elle a lieu après 78 minutes pour le lactosérum natif.

### **Exemple 3 : Etude de la satiété sur volontaires humains**

#### **Matériel et méthodes**

##### **Echantillons:**

L'isolat de protéines de lactosérum (NW) a été fourni par MD-Foods. Les solutions protéiques à boire ont été préparées en mélangeant dans de l'eau déminéralisée les ingrédients donnés dans la Table 1, puis laissées pendant la nuit à 4 °C sous agitation.

Les protéines de lactosérum microparticulées (MW) ont été préparées à partir du NW selon les étapes suivantes:

- 1) dissoudre l'alginate et le reste des ingrédients séparément dans l'eau.
- 2) mélanger les 2 solutions de manière à obtenir la composition finale donnée dans la Table 1, et répartir la composition dans des boîtes en acier inoxydable de 200g chacune, scellées puis chauffées dans un four à une température de 105 °C jusqu'à ce que la température interne atteigne 78 °C, puis refroidies.
- 3) Les boissons et le gel de protéines de lactosérum sont aromatisées, sucrées et colorées pour améliorer leur palatabilité. Des arômes de différentes sortes et à

des concentrations différentes ont été testés par un panel de 8 personnes et les produits et doses les plus fréquemment choisis ont été utilisés pour les compositions finales (Table 1).

- 5 Les repas (400 g) sont isoenergétiques (178 Kcal/portion) et isoprotéiniques (40 g/portion).

**Table 1** Composition des repas protéiniques ( en g par ration de 400 g)

	NW	MW
Isolat de protéines de lactosérum	47.6	47.6
Alginate de sodium		2.0
Edulcorant artificiel	1.6	1.6
Saccharose	8.0	8.0
Arôme caramel	0.8	0.8
Colorant caramel	0.02	0.02
eau	342.0	340.0

10 Sujets

5 volontaires humains d'âge moyen  $32.5 \pm 6.9$  et d'index de masse corporelle moyenne de  $22.3 \pm 1.7 \text{ Kg/m}^2$ , ont reçu un des 2 repas à chacun des 2 jours de l'expérience.

15 Protocole

Les sujets n'ont pas consommé de boissons alcoolisées la veille de l'étude et ont pris un dîner léger avant 20h00 et jeûné jusqu'au début du protocole. 3 repas ont été consommés le jour du protocole:

- 20 1) un petit-déjeuner léger et standardisé, consistant en une tranche de pain entier, 5 g de beurre, 10 g de confiture et du café ou du thé avec du lait (150 Kcal). Il a été servi à 7h45 et a été consommé en 10-15 min.
- 2) les repas tests ont été servis à 10h00 et consommés en 15 minutes environ.
- 3) Un repas à base de pâtes avec sauce tomate et kiwis a été servi à 13h00.

Les volontaires ont noté leur sentiments de faim, envie de manger et de distension de l'estomac, sur une échelle analogique visuelle (10 cm) à des intervalles de 30 minutes entre 10h00 et 13h00.

5 Lors du repas de 13h00, où les volontaires ont mangé à leur faim, la quantité de pâtes et sauce tomate ingérée a été contrôlée par pesée. La quantité de kiwis consommée a été contrôlée par unité ( $100 \pm 5$  g par unité). Les sujets ont noté sur un carnet les aliments consommés le reste de la journée d'étude. La  
10 quantité des différents aliments consommés lors du repas de midi et le reste de la journée a permis d'estimer le nombre de Kcal ingérés, en utilisant la Table de composition d'aliments de McCance et Widdowson (1991).

### Résultats

15 Les courbes de "faim", "envie de manger" et "distension de l'estomac" sont données figure 4. Les protéines de lactosérum natif (NW) et modifié (MW) se comportent différemment. Le retour de la faim et du désir de manger est plus lent avec le repas à base de MW et le sentiment de distension de l'estomac perdure plus longtemps pour le MW.

20 On a comparé l'apport calorique moyen au repas et pendant le reste de la journée après une première charge de NW et MW. Les résultats **table 2** montrent que dans le cas de MW, cet apport est réduit.

Les résultats montrent un effet plus rassasiant du lactosérum modifié par rapport au lactosérum natif.

25 **Table 2:** apport calorique en Kcal

	NW	MW
Repas	$1459 \pm 772$	$1091 \pm 333$
Reste de la journée	$933 \pm 273$	$731 \pm 262$
repas + reste de la journée	$2392 \pm 682$	$1822 \pm 547$

### Exemple 4: Etude de la qualité nutritionnelle de la protéine modifiée

30

#### Matériel et méthodes

Les protéines de lactosérum microparticulées MW, ont été préparées en mélangeant une solution d'alginate à 2% en poids et 20% en poids d'une solution de protéines de lactosérum dans un rapport 1:1. La composition est répartie dans des boîtes de 200 ml puis traitées tel que décrit dans l'exemple 2.

Deux diètes sont préparées en mélangeant dans un mixeur les ingrédients présentés table 3. Elles sont fournies pendant 21 jours à 2 lots de 10 rats mâles Sprague Dawley pesants environ 60g au début de l'étude. On mesure l'évolution pondérale, ainsi que la quantité de régime ingérée pendant les 3 semaines. La deuxième semaine d'étude les animaux sont transférés dans des cages métaboliques et on procède à la récolte des selles et d'urine pendant 7 jours.

**Table 3:** Composition des diètes.

	<b>Diète NW</b>	<b>Diète MW</b>
<b>protéines de lactosérum</b>	5.972	5.972
<b>vitamines</b>	0.500	0.500
<b>minéraux</b>	1.750	1.750
<b>Choline Bitartr.</b>	0.100	0.100
<b>Cellulose</b>	2.500	2.500
<b>Huile de soja</b>	5.000	5.000
<b>maltodextrine</b>	34.178	33.678
<b>alginate</b>		0.500
<b>eau</b>	50.000	50.000
<b>TOTAL</b>	100.000	100.000

NW: protéines de lactosérum natif, MW: protéines de lactosérum modifié.

On a ensuite mesuré les paramètres suivants:

- la digestibilité (D),
- la valeur biologique (BV),
- l'utilisation protéique nette (NPU)
- le rapport d'efficacité protéique (PER)

Les résultats donnés tables 4 montrent une légère diminution de la digestibilité de l'azote dans le cas d'une diète MW, qui n'a pas d'effet sur l'utilisation nette de la protéine (NPU) grâce à une utilisation de l'azote absorbé

(BV) légèrement meilleure. Le rapport d'efficacité protéique n'est d'ailleurs pas affecté par le traitement (PER).

Les résultats montrent que la microparticulation de la protéine n'altère pas sa qualité nutritionnelle.

5

**Table 4:** PER; digestibilité, BV and NPU de rats nourris avec diète NW et diète MW pendant 21 jours (moyenne  $\pm$  95% intervalle de confiance).

	PER	Digestibilité	BV	NPU
NW	$3.38 \pm 0.11$	$97.6 \pm 0.3$	$68.7 \pm 6.7$	$67.0 \pm 4.7$
MW	$3.30 \pm 0.18$	$95.6 \pm 0.4 (*)$	$73.1 \pm 4.1$	$69.9 \pm 2.8$

(\*) Significativement différent à  $p < 0.05$

10

#### **Exemple 5: Composition alimentaire pour nourrissons**

On prépare une composition alimentaire pour nourrissons sous forme d'une poudre soluble ayant la composition définie dans la table 5 ci-dessous. Cette poudre est utilisée à raison de 13% dans de l'eau, ce qui correspond à une densité énergétique de l'ordre de 70 kcal/100 ml.

15

Pour préparer cette poudre, on purifie de l'eau par osmose inverse, on la chauffe à 70°C, on lui ajoute une source de protéines et une source de carbohydrates, on lui ajoute une source de lipides dans laquelle on a préalablement dispersé les vitamines liposolubles, on chauffe le mélange à 80°C pendant 5 min par injection de vapeur, on le refroidit à 60°C, on lui ajoute les minéraux et les vitamines hydrosolubles, on l'homogénéise en 2 étapes à 10 mPa puis à 7 mPa, on le sèche par pulvérisation sous un flux d'air chaud jusqu'à une teneur en eau de 4%, puis on le réduit en une fine poudre soluble dans l'eau.

20

25

On ajoute à la composition les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

**Table 5**

<b>PROTEINES</b>	2,3 g/100 Kcal
Caséine	40 %
Lactosérum traité selon l'exemple 1	60 %
<b>GLUCIDES</b>	10 g/100 Kcal
Lactose	100 %
<b>LIPIDES</b>	5.5 g/100 Kcal
Graisse de lait	70 %
Huile de canola	15 %
Huile de maïs	14 %
Lécithine de soja	1 %

### 5 Exemple 6 : Composition entérale

On prépare une composition entérale liquide contenant les ingrédients définis dans la table 6 ci-dessous, de la même manière qu'à l'exemple 5 à la différence près qu'on homogénéise le mélange à 150°C par injection de vapeur, on le refroidit à 75°C et on le conditionne aseptiquement dans des récipients. On ajoute les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

Cette composition présente une densité énergétique de 100 Kcal/100 ml.

**Table 6**

<b>PROTEINES</b>	6,5 g/100 ml
Lactosérum traité selon l'exemple 1	100 %
<b>GLUCIDES</b>	11,3 g/100 ml
Solides d'un sirop de maïs	56 %
Saccharose	34,4 %
Xanthane	9,6%
<b>LIPIDES</b>	3,4 g/100 ml
Huile de noix de coco	50 %
Huile de canola	30 %
Huile de maïs	14 %
Lécithine de soja	6 %

### 20 Exemple 7 : Supplément nutritionnel pour des malades souffrant d'insuffisance rénale.

On prépare une composition liquide destinée à des personnes qui souffrent d'insuffisance rénale, contenant les ingrédients définis dans la table 7 ci-dessous, de la même manière qu'à l'exemple 6. On ajoute les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

5

Cette composition présente une densité énergétique de 200 Kcal/100 ml.

**Table 7**

<b>PROTEINES</b>	5 g/100 ml
Lactosérum traité selon l'exemple 1	100 %
<b>GLUCIDES</b>	27 g/100 ml
Solides d'un sirop de maïs	56 %
Maltodextrine	34,4 %
Saccharose	9,6 %
<b>LIPIDES</b>	8 g/100 ml
Huile de noix de coco	50 %
Huile de canola	30 %
Huile de maïs	14 %
Lécithine de soja	6 %

10      **Exemple 8 : Composition alimentaire pour malades souffrant de phénylcétonurie**

On prépare une composition alimentaire pour phénylcétonuriques de la même manière qu'à l'exemple 5, sous forme d'une poudre soluble et ayant la composition définie dans la table 8 ci-dessous. On ajoute les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

15

Cette poudre est utilisée à raison de 15% dans de l'eau, ce qui correspond à une densité énergétique de l'ordre de 70 kcal/100 ml et à un contenu en phénylalanine de l'ordre de 10 mg/100 ml.

20

**Table 8**

<b>PROTEINES</b>	3.3 g/100 Kcal
Caséino-glycomacropeptide traité selon l'exemple 1	50 %
Acides aminés libres	50%
L-Arginine, L-Cystine, L-Glutamine, L-Glycine, L-Histidine, L-Isoleucine, L-Leucine, L-Lysine, L-Methionine, L-Proline, L-Tryptophan, L-Tyrosine, L-Valine.	
<b>GLUCIDES</b>	13 g/100 Kcal
Lactose	100 %
<b>LIPIDES</b>	3.9 g/100 Kcal
Huile de canola	60 %
Huile de maïs	39 %
Lécithine de soja	1 %

### 5 Exemple 9 : Supplément nutritionnel hypocalorique.

On prépare une composition nutritionnelle destinée à des personnes qui désirent réduire ou maintenir leur poids, sous forme d'une poudre soluble, aromatisée au chocolat, et ayant la composition définie dans la table 9 ci-dessous.

10 On ajoute les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

Cette poudre est utilisée à raison de 13% dans du lait écrémé, ce qui correspond à une densité énergétique de l'ordre de 100 kcal/100 ml.

15 Pour préparer cette poudre, on mélange tous les ingrédients à sec, on conditionne par humidification et re-séchage jusqu'à une teneur en eau de 4%, puis on réduit le mélange en une fine poudre soluble dans l'eau.

**Table 9**

<b>PROTEINES</b>	35 g/100 g
Lactosérum traité selon l'exemple 1	100 %
<b>GLUCIDES</b>	63 g/100 g
Saccharose	65 %
Maltodextrine	10 %
Cellulose	25 %



### Exemple 10 : Composition aromatisée pour personnes âgées.

On prépare comme décrit à l'exemple 6, une composition nutritionnelle liquide, destinée à des personnes âgées, aromatisée à la fraise et ayant la composition définie dans la table 10 ci-dessous. On ajoute les vitamines et minéraux en quantité satisfaisant les apports journaliers recommandés.

**Table 11**

<b>INGREDIENTS</b>	<b>COMPOSITION (g/100g)</b>
Sucrose	6.0750
Maltodextrines	4.8830
Protéines	7.5000
Huile de colza	1.3550
Huile de maïs	0.4670
Amidon de maïs	0.4070
Arôme fraise	0.1960
Monoglycérides	0.1830
Vitamine C	0.0324
phosphate de Na dibasique	0.0249
Carageenanes iota	0.0247
Micronutriments	0.0187
Choline chloride	0.0183
Minéraux : K, Fe, Zn, Mg	0.2704
Colorant	0.0020
Eau	78.566
<b>TOTAL</b>	<b>100.0000</b>
<b>Calories/g</b>	<b>1.00</b>

### Exemple 11 composition pour l'alimentation des animaux de compagnie

On prépare trois variables d'un aliment hautement palatable pour chats à base de viandes auxquelles on rajoute des premix de minéraux et de vitamines, ainsi que de la taurine. L'ensemble est gélifié soit par ajout de gomme guar à 0.3% (variable A), soit par ajout de gomme xanthane à 0.5 % (variable B). La gomme guar et la gomme xanthane sont ajoutées après hydratation. Cependant, la variable B contenant la gomme xanthane est ensuite broyée finement au moyen d'un

5      appareil rotatif à grille. La troisième variable (variable C) est identique à la variable A, mais elle est traitée par broyage fin de la même façon que la variable B contenant la gomme xanthane. Les variables sont ensuite conditionnées dans de boîtes de contenance 156g puis stérilisées dans des autoclaves industriels. Bien que l'appétance reste similaire entre les 3 variables, la gomme xanthane contribue à une texture nettement différente de celle des autres variables.

La composition nutritionnelle des variables est indiquée ci-dessous:

	Humidité (%)	Protéines (g/100g)	Graisse (g/100g)	Fibres (%)	Cendres (%)	Carbohydrates (%)
Variable A	79.4	12.9	5.2	0.14	1.65	0.65
Variable B	79.8	12.5	5.3	0.10	1.41	0.82
Variable C	79.4	12.8	5.1	0.11	1.88	0.70

10

Un groupe de 36 chats adultes a consommé un aliment similaire à la diète contrôle pendant une semaine, puis a été séparé en 3 groupes de 12 chats chacun consommant soit la variable A, soit la variable B, soit la variable C, pendant 13 jours. Au bout des 13 jours, les traitements ont été alternés pour encore 13 jours. Ainsi, chaque chat a reçu deux variables, chacune pendant 13 jours, selon un plan d'expérience en crossover à bloc ouvert.

15

Au cours du test il a été observé que certains chats avaient des selles molles. Il en a donc été tenu compte dans l'interprétation des résultats.

20

Lors de la première phase de l'étude, il a été observé que les chats recevant la variable B perdaient plus de poids de façon statistiquement significative à  $p=0.05$  que pour les autres variables, malgré des prises alimentaires similaires. Cet effet était maintenu lorsque les résultats des chats ayant eu des selles molles ont été exclus de l'analyse, la différence de perte de poids entre les variables A et B restant statistiquement significative:

25

	Prise alimentaire (g/jour.chat)	Evolution du poids (% du poids initial)	
		Tous chats	selles molles exclues
Variable A	41.1 +/- 11.9	-0.11 +/- 2.76	+0.03 +/- 2.85
Variable B	41.7 +/- 12.7	-4.01 +/- 2.52	-3.22 +/- 1.78
Variable C	43.4 +/- 11.2	-1.81 +/- 2.56	-1.88 +/- 2.75

Ce résultat montre bien l'intérêt de la présente invention pour le contrôle du poids corporel chez les animaux de compagnie.

5

### Exemple 12 : Aliment pour chiots

Un aliment extrudé complet pour chiots est préparé à base de céréales et de sources de protéines. Sa composition nutritionnelle est la suivante: protéines au moins 22%, lipides au moins 8%, fibres 4.5% environ, humidité 12% au plus, calcium au moins 1%, phosphore au moins 0.8%. L'ajout de gomme xanthane dans la composition par des moyens appropriés permet d'obtenir des effets bénéfiques sur la croissance des chiots.

10

### Exemple 13

Aliment extrudé tel que décrit à l'exemple 12, dans lequel la teneur en lipides d'au moins 5% mais inférieure à 8%. L'ajout de gomme xanthane dans la composition par des moyens appropriés permet d'aider à limiter la prise de poids corporel des chiens.

20

## Revendications

1. Utilisation d'une matière protéique à digestion lente pour la préparation d'une composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère afin de  
5 moduler le taux plasmatique post-prandial en acides aminés, ladite matière protéique ayant été préalablement traitée de sorte à transformer les protéines à digestion rapide qu'elle contenait en protéines à digestion lente.
2. Utilisation d'une matière protéique selon la revendication 1, pour la préparation  
10 d'une composition destinée à:
  - a) accroître le gain protéique post-prandial, et/ou
  - b) éviter une surcharge métabolique de certains organes et/ou de certaines enzymes et/ou
  - 15 c) limiter la prise alimentaire quotidienne grâce à un effet satiétogène de ces protéines et/ou
  - d) pallier à certains dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés.
  - e) d'améliorer la régénération des tissus, notamment les processus de cicatrisation.
- 20 3. Utilisation d'une matière protéique selon la revendication 1, pour la préparation d'une composition destinée à la nutrition des patients atteints d'insuffisance rénale et ou de pathologies hépatiques.
- 25 4. Utilisation d'une matière protéique selon la revendication 1, pour la préparation d'une composition destinée à la nutrition des patients atteints de dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés ou plus spécifiquement de déficits enzymatiques.
- 30 5. Utilisation d'une matière protéique selon la revendication 1, pour la préparation d'une composition destinée à l'alimentation des animaux de compagnie, notamment les sujets âgés, les jeunes sujets en période de croissance et certains sujets pour contrôler leur poids corporel.

6. Utilisation d'une matière protéique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la matière protéique à digestion lente est une matière contenant des protéines gélifiées microparticulées associées à des polysaccharides dans des conditions d'incompatibilité thermodynamique.
7. Utilisation d'une matière protéique selon la revendication 6, caractérisée en ce que les protéines sont gélifiées par traitement thermique.
8. Utilisation d'une matière protéique selon l'une des revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que les polysaccharides sont choisis parmi les alginates, la gomme xanthane, la gomme arabique, le guar, l'amidon, les maltodextrines, les dextrines, les pectines, les kappa-carraghénanes, les iota-carraghénanes, les lambda-carraghénanes, la méthyl-cellulose et la carboxy-méthyl-cellulose, les dextranes sulphatés et/ou la gomme gellane.
9. Composition destinée à être administrée par voie entérale à un mammifère, contenant une matière protéique à digestion lente, ladite matière protéique ayant été préalablement traitée de sorte à transformer les protéines à digestion rapide qu'elle contenait en protéines à digestion lente.
10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la matière protéique à digestion lente est une matière contenant des protéines gélifiées microparticulées associées à des polysaccharides dans des conditions d'incompatibilité thermodynamique.
11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que les polysaccharides sont choisis parmi les alginates, la gomme xanthane, la gomme arabique, le guar, l'amidon, les maltodextrines, les dextrines, les pectines, les kappa-carraghénanes, les iota-carraghénanes, les lambda-carraghénanes, la méthyl-cellulose et la carboxy-méthyl-cellulose, les dextranes sulphatés et/ou la gomme gellane.

12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, destinée à:

- a) accroître le gain protéique post-prandial, et/ou
- b) éviter une surcharge métabolique de certains organes et/ou de certaines enzymes et/ou
- c) limiter la prise alimentaire quotidienne grâce à un effet satiétogène de ces protéines et/ou
- d) pallier à certains dysfonctionnements du métabolisme des acides aminés.
- e) d'améliorer la régénération des tissus, notamment les processus de cicatrisation

13. Composition selon l'une des revendications 9 à 12, contenant une source de protéines fournissant au moins 8% de l'énergie totale, une source de glucides fournissant jusqu'à 70% de l'énergie totale et une source de lipides fournissant jusqu'à 35% de l'énergie totale.

14. Composition selon l'une des revendications 9 à 13, ayant une densité énergétique comprise entre 70 et 200 Kcal/ 100ml.

15. Composition selon l'une des revendications 9 à 14 destinée à des patients atteints de phénylcétonurie, dans laquelle la matière protéique contient environ 50% de caséino-glyco-macropéptides, une source de carbohydrates, une source lipidique et des vitamines et minéraux.

16. Composition selon l'une des revendications 9 à 14 destinée à l'alimentation des animaux familiers.

17. Composition selon la revendication 16 destinée à l'alimentation des sujets âgés, des jeunes sujets en période de croissance et de certains sujets pour contrôler leur poids corporel.

18. Composition selon la revendication 16, dans laquelle la source de lipides représente jusqu'à 60% de l'énergie totale et la quantité de protéines jusqu'à 40% sur base de l'extrait sec.

FIGURE 1: DIGESTION IN VITRO

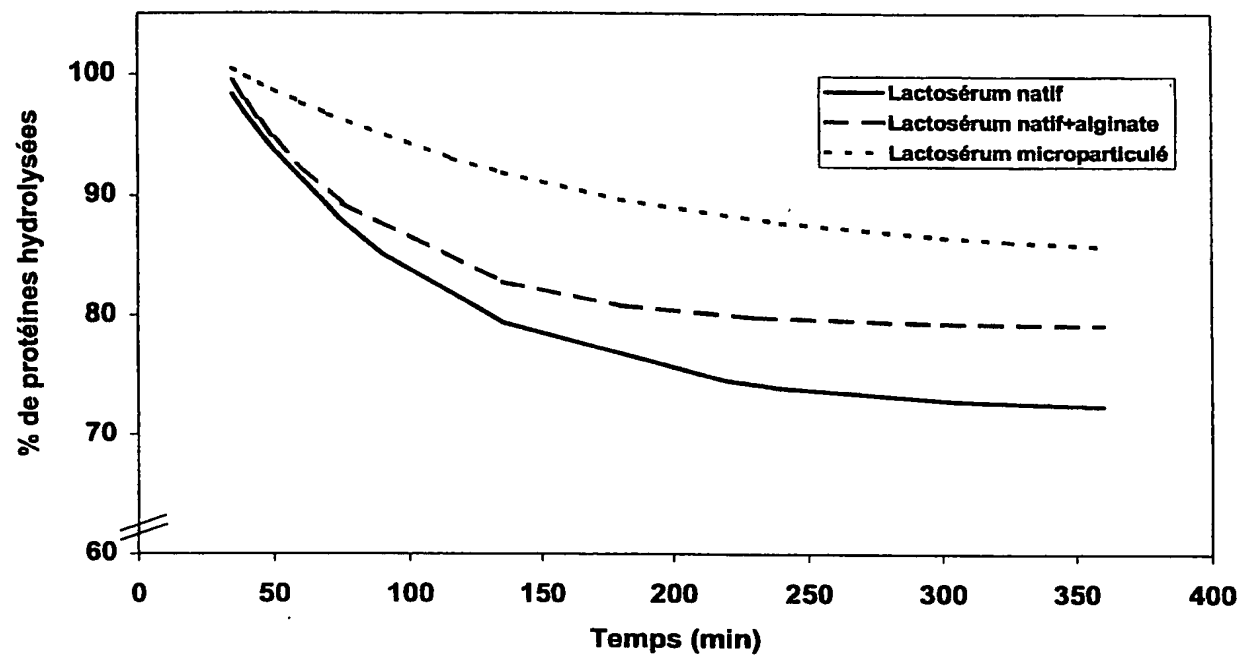
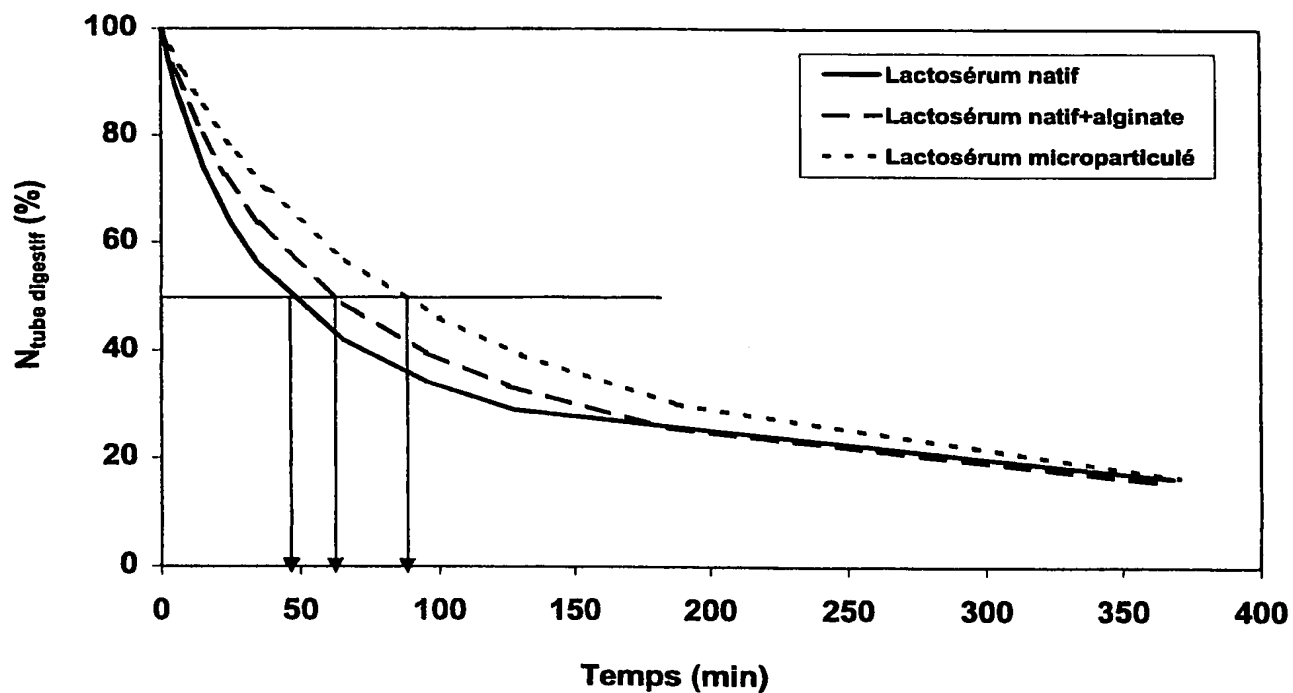


FIGURE 2: DIGESTION IN VIVO





**FIGURE 3 : DIGESTION IN VIVO D'UN REPAS COMPLET**  
(lactosérum natif (■) et modifié (●)).

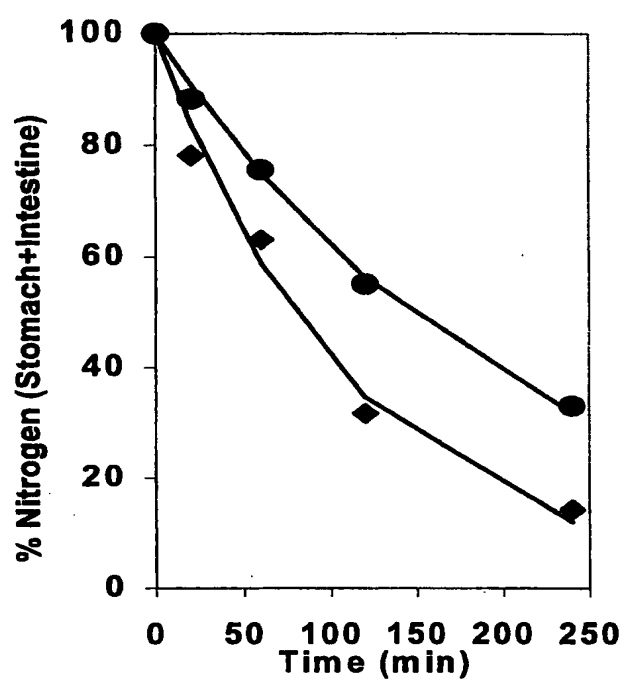
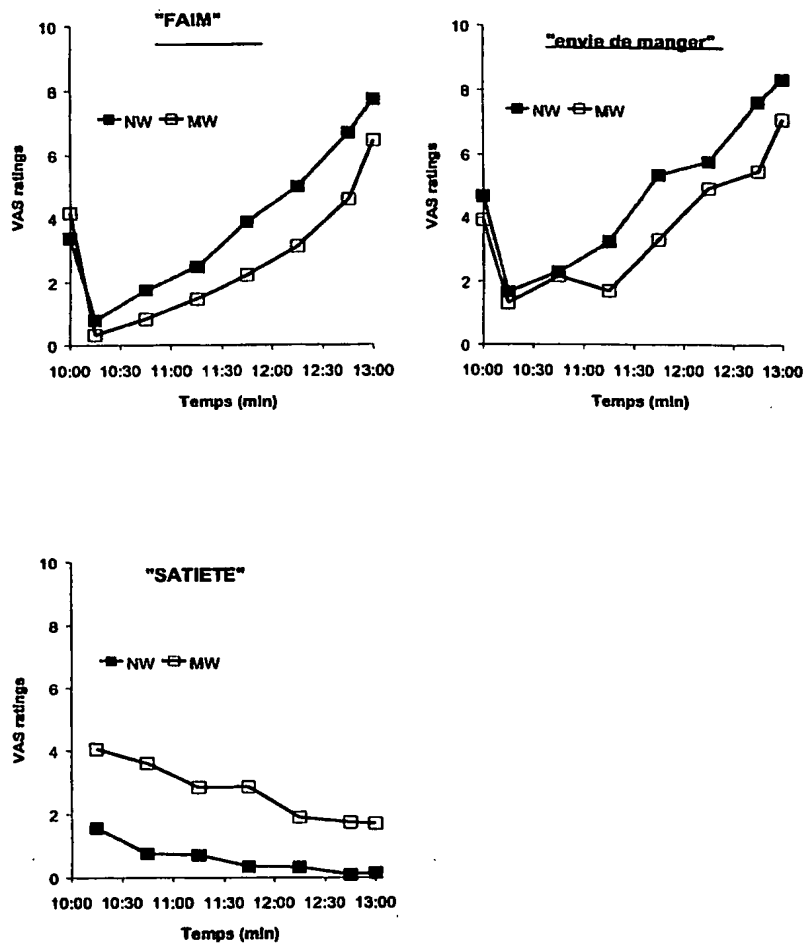


FIGURE 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07909

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23J3/34 A23L1/305 A23J3/08 A23J3/10 A23K1/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23J A23L A23K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOIRIE YVES; ET AL: "SLOW AND FAST DIETARY PROTEINS DIFFERENTLY MODULATE POSTPRANDIAL PROTEIN ACCRETION" PROC. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, PHYSIOLOGY, vol. 94, December 1997 (1997-12), pages 14930-14935, XP002099786 USA cited in the application	1,9
A	EP 0 799 577 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 8 October 1997 (1997-10-08)	1,9,15
X	WO 97 05785 A (MILUPA GMBH & CO.) 20 February 1997 (1997-02-20) abstract; claim 1	1,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Caturia Vicente, V

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07909

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 799577	A	08-10-1997	JP 2959747 B	06-10-1999
			JP 8112063 A	07-05-1996
			JP 8112064 A	07-05-1996
			JP 8140693 A	04-06-1996
			AU 692612 B	11-06-1998
			AU 3673895 A	06-05-1996
			NZ 294046 A	26-06-1998
			US 5952193 A	14-09-1999
			AU 701507 B	28-01-1999
			AU 6360398 A	18-06-1998
			WO 9611584 A	25-04-1996
WO 9705785	A	20-02-1997	EP 0844830 A	03-06-1998
			JP 11510390 T	14-09-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don. : internationale No

PCT/EP 99/07909

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7    A23J3/34    A23L1/305    A23J3/08    A23J3/10    A23K1/18		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7    A23J    A23L    A23K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<b>BOIRIE YVES; ET AL: "SLOW AND FAST DIETARY PROTEINS DIFFERENTLY MODULATE POSTPRANDIAL PROTEIN ACCRETION" PROC. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, PHYSIOLOGY, vol. 94, décembre 1997 (1997-12), pages 14930-14935, XP002099786 USA</b> cité dans la demande	1,9
A	<b>EP 0 799 577 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 8 octobre 1997 (1997-10-08)</b>	1,9,15
X	<b>WO 97 05785 A (MILUPA GMBH &amp; CO.) 20 février 1997 (1997-02-20) abrégé; revendication 1</b>	1,9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 décembre 1999</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11/01/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Caturla Vicente, V</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des le Internationale No

PCT/EP 99/07909

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 799577	A	08-10-1997	JP 2959747 B	06-10-1999
			JP 8112063 A	07-05-1996
			JP 8112064 A	07-05-1996
			JP 8140693 A	04-06-1996
			AU 692612 B	11-06-1998
			AU 3673895 A	06-05-1996
			NZ 294046 A	26-06-1998
			US 5952193 A	14-09-1999
			AU 701507 B	28-01-1999
			AU 6360398 A	18-06-1998
			WO 9611584 A	25-04-1996
WO 9705785	A	20-02-1997	EP 0844830 A	03-06-1998
			JP 11510390 T	14-09-1999